

戈谢病伴脊柱畸形一例并文献复习

步晓洁^{1*}, 赵艳霞^{2#}, 孙立荣²

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科, 山东 青岛

Email: #18753205085@163.com

收稿日期: 2021年7月11日; 录用日期: 2021年8月11日; 发布日期: 2021年8月18日

摘 要

目的: 回顾性分析1例伴脊柱畸形的儿童戈谢病患者的临床资料, 并查阅、复习相关文献, 旨在提高临床医师对戈谢病骨骼损害的认识。方法: 回顾性分析青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科收治的1例伴脊柱畸形的儿童戈谢病患者的临床资料, 并查阅相关文献进行总结分析, 提高对戈谢病骨骼并发症的认识。结果: 本研究中该患儿存在脊柱畸形且伴有膝关节疼痛的症状。磁共振检查结果提示股骨远端存在典型的烧瓶样改变, 骨损害情况严重。经酶替代治疗后膝关节疼痛症状减轻, 磁共振检查结果提示骨损害程度未见进一步加重。结论: 确诊戈谢病之后及早进行酶替代治疗是治疗戈谢病的关键, 可预防骨骼并发症或避免骨骼损害程度进一步加重。

关键词

戈谢病, 脊柱畸形, 生长发育, 酶替代治疗

A Case of Gaucher Disease Accompanied with the Spinal Deformity and Literature Review

Xiaojie Bu^{1*}, Yanxia Zhao^{2#}, Lirong Sun²

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Pediatric Hematology Oncology in Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: #18753205085@163.com

Received: Jul. 11th, 2021; accepted: Aug. 11th, 2021; published: Aug. 18th, 2021

*第一作者。

#通讯作者。

Abstract

Objective: To review and analyse the clinical data of a case of gaucher disease in children with spine deformity, seeking and reviewing related literatures in order to improve the understanding of the bone lesion complications of gaucher disease in doctors. **Methods:** To review and analyse the clinical data of a case of gaucher disease in children with spine deformity, which was admitted to the Pediatric Hematology-Oncology Department of the Affiliated Hospital of Qingdao University, seeking and reviewing related literatures to make a summary, improving the understanding of the bone lesion of gaucher disease in doctors. **Results:** The child has the spine deformity and the symptoms of knee joint pain. MRI showed typical changes in the distal femur. It seems like the flask. The bone damage is serious. After receiving the enzyme replacement treatment, the pain of the knee joint was relieved and MRI showed that the bone damage is not further aggravated. **Conclusion:** After the diagnosis of gaucher disease, early enzyme replacement therapy is the key to the treatment of gaucher disease, it can prevent the bone complications and avoid the further development of bone damage.

Keywords

Gaucher Disease, Spinal Deformity, Growth and Development, Enzyme Replacement Therapy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

戈谢病是最为常见的一种溶酶体贮积疾病[1], 为常染色体隐性遗传疾病。该病发病机制是葡萄糖脑苷脂酶基因发生突变, 使得溶酶体内葡萄糖脑苷脂酶缺乏, 葡萄糖脑苷脂无法被正常水解, 在肝脏、脾脏、骨骼等组织器官的巨噬细胞溶酶体中贮积, 形成戈谢细胞; 戈谢细胞浸润组织器官进而引发肝脏肿大、脾脏肿大、骨骼损害等[2]。戈谢病的全球发病率为 1:50,000 至 1:40,000, 而在德国犹太人中发病率可高达 1:855, 我国自 1948 年首次报道戈谢病以来, 各地区均有报道, 我国戈谢病总体发病率为 1:200,000 至 1:500,000 [3]。现就于我院儿童血液肿瘤科诊治的 1 例并发脊柱畸形的儿童戈谢病患者的临床资料进行分析, 并结合文献复习如下, 以期提高临床医师对戈谢病骨骼损害并发症的认识。

2. 临床资料

患者女, 16 岁, 因腹部膨隆 2 月余于 2015 年 1 月首次就诊于青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科。查体示腹部膨隆, 脾脏肋下 2 cm, 轻微驼背。完善腹部超声检查, 结果提示肝脏肿大, 脾脏轻度肿大。伴有膝关节疼痛症状, 血常规、血凝、肝功能等血象指标均正常。当时建议定期监测脊柱情况、脾脏大小及血象变化以明确诊断。5 年 8 月前、5 年 5 月前、4 年 10 月前、4 年 7 月前规律复查腹部超声及血象, 均提示肝脏肿大, 脾脏轻度肿大, 较前均无明显变化。血常规、肝功能等血象指标均正常。驼背症状较前加重, 5 年 5 月前于我院小儿外科完善脊柱 X 线检查, 诊断脊柱后凸, 患儿家属选择保守治疗, 后定期监测脊柱情况, 脊柱畸形程度较前未进一步加重。4 年 7 月前完善骨髓穿刺检查, 可见戈谢细胞; 进一步完善基因检查、葡萄糖脑苷酯酶学检测, 诊断为 I 型戈谢病。建议应用伊米苷酶进行酶替代治疗,

但患儿家属考虑治疗费用昂贵且伊米苷酶不能中断治疗，否则会加速病情进展，患儿家属要求暂不进行酶替代治疗。后患儿腹部膨隆症状、驼背症状、膝关节疼痛症状较前加重，3年7月前复查腹部超声，结果提示脾脏轻度肿大，较前增大。3年6月前开始应用伊米苷酶进行酶替代治疗，后驼背症状未进一步加重，下肢疼痛症状较前好转，规律复查腹部超声，提示肝脏肿大情况逐渐好转，肝脏逐渐回缩至正常大小。脾脏轻度肿大，较前缩小。3年前完善脊柱X线检查，提示脊柱侧弯(见图1)，患儿家属仍选择保守治疗。2年9月前患儿仍有膝关节疼痛症状，完善下肢磁共振检查，提示双侧股骨下段膨大，呈烧瓶样改变(见图2)，骨髓腔增宽。骨密度测定结果正常。5月前于我院儿科门诊复诊，体格检查示胸廓不对称、畸形，肝脏未触及，脾脏未触及。完善脊柱X线检查，提示脊柱向左侧弯，后凸畸形，较前未见明显变化(见图3、图4)。患儿为足月剖宫产，为其母第1胎第1产，父母非近亲结婚，母亲孕期健康，家族无相关疾病病史，无特殊家族遗传病史。

目前患儿应用伊米苷酶进行规律的酶替代治疗，肝脏无肿大；脾脏轻度肿大，较前缩小；膝关节疼痛症状较前好转；骨骼影像学检查提示骨损害程度较前无明显变化、骨损害未见进一步加重。

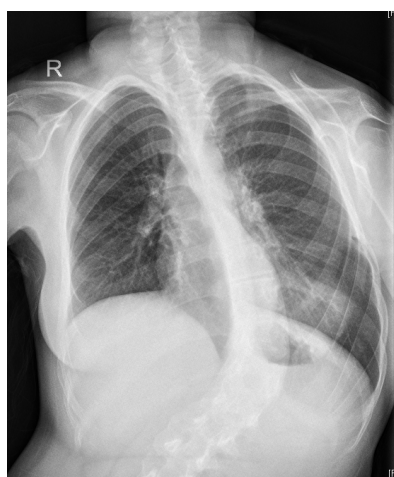


Figure 1. The map of the X Ray of the spine in 2018
图 1. 2018 年脊柱 X 线检查图片

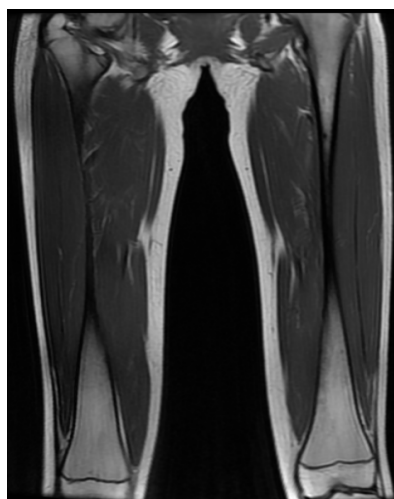


Figure 2. The map of the MRI of the femur in 2018
图 2. 2018 年股骨磁共振检查图片



Figure 3. The map of the X Ray of the spine in 2021
图 3. 2021 年脊柱 X 线检查图片



Figure 4. The map of the X Ray of the spine in 2021
图 4. 2021 年脊柱 X 线检查图片

3. 讨论

根据国际合作高雪氏症组高雪氏症注册表(International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry)提示, 戈谢病的临床特点的百分比如下所示: 脾脏肿大 85%, 血小板减少 68%, 肝脏肿大 63%, 骨质疏松 55%, 生长迟缓 36%, 贫血 34%, 骨痛 33%, 骨折 7%, 骨危象 7%。戈谢病骨骼损害发生率高[4], 研究发现 30%至 80%的儿童、青少年起病的戈谢病患者会出现生长发育障碍[5] [6] [7], 严重降低了患儿的生活质量[8]。骨损害常作为戈谢病的首发症状出现, 该患儿病初以腹部膨隆为主要表现, 伴有轻微的驼背、膝关节疼痛症状, 首次就诊时已经存在骨骼损害情况。

戈谢病常见的骨骼系统异常情况有骨髓浸润、骨骼建模异常、骨骼重塑异常、骨矿物丢失、骨质稀少、皮质变薄、溶解性损伤、脆弱性骨折、骨坏死、骨硬化、皮质梗死、髓质梗死、关节破坏、关节畸形等。骨损害 X 线检查主要表现为骨质疏松, 皮质变薄, 以脊椎、盆骨和四肢长骨多见。I 型戈谢病患

儿最早的骨骼表现之一是骨量减少[9]，儿童、青少年和成人戈谢病患者均普遍存在骨密度减低的情况[10]，主要见于腰椎、股骨颈、大转子和桡骨远端等部位，非暴力骨折风险增加5倍以上。严重可发生骨坏死，甚至可发展为无菌性骨髓炎[11]。有影像学研究提示初诊I型戈谢病患者骨痛发生率是49%至82%，骨坏死约30%，局部和全身骨密度下降发生率分别是49%和36%。骨密度的监测在预测骨坏死和病理性骨折的风险方面具有重要作用[12]。该患儿存在膝关节疼痛症状，骨密度正常，非暴力骨折风险低，目前尚未出现骨坏死的情况。

骨量严重减少后的胸椎后凸和椎体塌陷是儿童常见的并发症。戈谢病可累及全身骨骼，累及脊柱系统时可出现脊柱后凸、侧凸畸形，甚至出现腰背部疼痛、下肢功能异常的情况。戈谢细胞累及不同部位时查体可发现不同的阳性体征，如累及股骨头可出现髋关节活动受限、4字试验阳性；存在椎体骨折者可出现病变部位叩痛、脊柱后凸，严重者可有神经受压表现。对于存在或疑似脊柱畸形的患者，正、侧位全脊柱X线检查有助于明确诊断及指导下一步治疗。全脊柱CT及磁共振检查对评估脊柱畸形患者脊髓、神经根情况有重要价值。病初该患儿出现轻微的驼背症状，后驼背症状加重，完善脊柱X线检查，结果提示患儿脊柱向左侧弯，且存在后凸畸形。患儿家属选择进行保守治疗并定期监测脊柱畸形情况。

典型的骨梗死征象特点为分布广泛、弥漫的地图样改变，可累及股骨干及干骺端，股骨远端膨大可呈杵状改变。磁共振检查对发现此类病变具有较高敏感度，较X线检查有明显优势。早期识别此征象十分重要，可指导临床进行进一步治疗。该患儿目前尚未出现骨梗死情况，且应用酶替代治疗后骨骼损害情况未见进一步加重，但后期仍需继续定期监测骨病变部位情况。

戈谢病不仅可以引发骨骼损害，还会影响骨髓和骨矿化成分。磁共振检查是评估戈谢病骨髓浸润的最佳方法，可以全面显示骨髓浸润的情况，无创伤、无辐射，尤其适用于检查儿童的骨髓病变。该患儿的股骨磁共振检查可见典型的股骨远端的烧瓶样改变。该检查对于监测该患儿的骨病变情况及酶替代治疗效果具有重要意义。

临床上需要医生根据脊柱畸形患儿的发育特点和病情选择合适的治疗方法进行系统性治疗以达到以下治疗目标：1) 矫正脊柱侧弯畸形；2) 尽可能保留脊柱正常生长潜力和活动度；3) 维持正常胸廓和肺脏发育，以维持正常呼吸运动；4) 减少治疗过程中的并发症；5) 促进儿童整体健康发育。治疗方法包括脊柱侧凸特定运动疗法、系列石膏矫正、支具治疗、Halo重力牵引疗法、手术治疗等。矫正畸形要结合患者生理发育时间特点和畸形特点。针对不同患者生理发育特点，治疗选择应有所差异。婴儿期轻中度特发性脊柱侧弯常可以自愈，不需要医学干预，仅定期观察即可。随着幼儿期脊柱侧弯不断进展，应首选非手术治疗以尽可能减少对脊柱生长的影响。儿童期脊柱畸形不断进展，在非手术治疗无效的情况下，应首选非融合手术，以期在矫正畸形的同时保留脊柱生长潜力。另一个需要考虑的因素是脊柱畸形特点：针对范围小而锐利的先天性畸形(如孤立节段半椎体)，可以在早期进行矫正融合手术；而针对柔韧且范围大的侧弯，则可以根据患者年龄，采用非手术或非融合手术进行治疗[13]。综合考虑患儿病情特点及生长发育情况后，建议手术治疗，但该患儿家属始终选择运动疗法等保守治疗，目前仍定期评估脊柱畸形情况。

酶替代疗法特异性地补充患者体内缺乏的葡萄糖脑苷脂酶，国内最常用的药物是伊米苷酶，能够显著缩小患者的肝脏、脾脏体积，恢复血红蛋白及血小板水平[14][15]，为I型戈谢病治疗的标准方法[16]。戈谢病患者在无内脏及血液系统改变时也可出现骨骼改变，改善骨病所需的伊米苷酶剂量比改善内脏及血液系统病变所需剂量大，且所需疗程也比改善内脏及血液系统病变所需疗程长，严重骨骼疾病应在病情明显好转后维持原剂量至少1年，并需持续治疗。该患儿3年6月前开始应用伊米苷酶进行治疗，中途未中断治疗，目前患儿存在脊柱畸形，畸形情况较严重，我院小儿外科及脊柱外科建议进行手术治疗矫正畸形，家属拒绝接受手术治疗，仍采取保守治疗；膝关节等部位骨损害程度未见进一步加重；血象

正常,病情稳定。

4. 总结

骨骼损害是戈谢病患者常见的首发症状。早期识别戈谢病的骨骼损害对于戈谢病的早期诊断十分重要。酶替代治疗可以避免无骨损害的戈谢病患者出现骨骼损害,避免伴骨骼损害戈谢病患者的骨损害情况进一步加重。及早进行酶替代治疗可早期干预戈谢病对儿童生长发育的影响,提高患儿生活质量,是治疗戈谢病的关键。

该文章已获得病人家属的知情同意。

参考文献

- [1] Nalysnyk, L., Rotella, P., Simeone, J.C., *et al.* (2017) Gaucher Disease Epidemiology and Natural History: A Comprehensive Review of the Literature. *Hematology*, **22**, 65-73. <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1240391>
- [2] Zion, Y.C., Pappadopoulos, E., Wajnrajch, M., *et al.* (2016) Re-Thinking Fatigue in Gaucher Disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **29**, 1-7.
- [3] 商春阳, 陈春雷, 贾敦茂, 等. 戈谢病治疗方式研究进展[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(5): 442-444.
- [4] Masi, L. and Brandi, M.L. (2015) Gaucher Disease: The Role of the Specialist on Metabolic Bone Diseases. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, **12**, 165-169. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.2.165>
- [5] Casirati, G., Baldini, M., Olivieri, F.M., *et al.* (2018) Skeletal Involvement in Type 1 Gaucher Disease: Not Just Bone Mineral Density. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, **68**, 148-152. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.06.003>
- [6] Marcucci, G., Zimran, A., Bembi, B., *et al.* (2014) Gaucher Disease and Bone Manifestations. *Calcified Tissue International*, **95**, 477-494. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9923-y>
- [7] Kaluzna, M., Trzeciak, I., Ziemnicka, K., *et al.* (2019) Endocrine and Metabolic Disorders in Patients with Gaucher Disease Type 1: A Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **14**, 275. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1211-5>
- [8] Biegstraaten, M., Cox, T.M., Belmatoug, N., *et al.* (2016) Management Goals for Type 1 Gaucher Disease: An Expert Consensus Document from the European Working Group on Gaucher Disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, **68**, 203-208. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.10.008>
- [9] Yang, A.C., Bier, L., Overbey, J.R., *et al.* (2017) Early Manifestations of Type 1 Gaucher Disease in Presymptomatic Children Diagnosed after Parental Carrier Screening. *Genetics in Medicine*, **19**, 652-658. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.159>
- [10] Giraldo, P., Pérez-López, J., Núñez, R., *et al.* (2016) Patients with Type 1 Gaucher Disease in Spain: A Cross-Sectional Evaluation of Health Status. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, **56**, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.10.001>
- [11] Hughes, D., Mikosch, P., Belmatoug, N., *et al.* (2019) Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *Journal of Bone and Mineral Research*, **34**, 996-1013. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3734>
- [12] Khan, A., Hangartner, T., Weinreb, N.J., *et al.* (2012) Risk Factors for Fractures and Avascular Osteonecrosis in Type 1 Gaucher Disease: A Study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Journal of Bone and Mineral Research*, **27**, 1839-1848. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1680>
- [13] 曹隽, 张学军. 儿童早发性脊柱侧弯的系统治疗[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(1): 1-5.
- [14] Revel-Vilk, S., Szer, J., Mehta, A., *et al.* (2018) How We Manage Gaucher Disease in the Era of Choices. *British Journal of Haematology*, **182**, 467-480. <https://doi.org/10.1111/bjh.15402>
- [15] 中华医学会儿科学分会遗传代谢内分泌学组, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国戈谢病诊治专家共识(2015) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(4): 256-261.
- [16] El-Beshlawy, A., Tylki-Szymanska, A., Vellodi, A., *et al.* (2017) Long-Term Hematological, Visceral, and Growth Outcomes in Children with Gaucher Disease Type 3 Treated with Imiglucerase in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Molecular Genetics and Metabolism*, **120**, 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.001>